

VU Research Portal

Increased nuchal translucency

de Mooij, Y.M.

2011

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

de Mooij, Y. M. (2011). *Increased nuchal translucency: Lymphatic development and blood flow alterations in fetuses with nuchal edema*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

SAMENVATTING

De 'nuchal translucency' (NT), ook wel nekplooi genoemd, is een kleine transsoniteit in de nekregio van de foetus in het eerste trimester van de zwangerschap welke door middel van echoscopie kan worden afgebeeld. Normaal gesproken verdwijnt deze transsoniteit na 14 weken zwangerschapsduur. De echoscopische NT meting wordt wereldwijd gebruikt als screeningsmethode voor chromosomale afwijkingen. Een verdikte NT is naast chromosomale afwijkingen geassocieerd met structurele afwijkingen zoals hartafwijkingen en genetische syndromen. Een deel van de foetussen met een verdikte NT heeft een normale uitkomst van de zwangerschap.

Ondanks het wereldwijde gebruik van de NT als screeningsmethode, is de oorzaak van de verdikte NT niet geheel duidelijk. Diverse theorieën zoals hartfalen en een abnormale lymfeontwikkeling zijn gesuggereerd als mogelijke verklaring. Hartfalen is gesuggereerd als oorzaak omdat een deel van de foetussen met een verdikte NT hartafwijkingen en een veranderd stroomprofiel van de ductus venosus heeft. Recente studies hebben zich gericht op een verstoring in de lymfeontwikkeling als verklaring voor de verdikte NT.

De ontwikkeling van het lymfesysteem begint in de nek met de formatie van de jugulaire lymfezakken. Vanaf 10 weken zwangerschapsduur reorganiseren deze lymfezakken zich tot lymfeklieren. De ontwikkeling wordt voltooid door de ingroei van de ductus thoracicus in de linker lymfezak. Hierdoor vindt drainage van het lymfevocht naar de veneuze circulatie plaats en kan het lymfevocht in de nek wegstromen.

Een verstoorde ontwikkeling van het lymfesysteem kan zowel het lokale als tijdelijke karakter van de verdikte NT verklaren aangezien de NT ontstaat wanneer de ontwikkeling van het jugulaire lymfesysteem zich in aan het afronden is. In foetussen met een verdikte NT zijn met behulp van echoscopisch onderzoek vergrote lymfezakken zichtbaar. Daarnaast is de ontwikkeling van de verdikte NT gerelateerd aan het volume van de jugulaire lymfezakken, waarbij een vergroting van de NT voorafgaat aan verwijding van de lymfezakken.

In dit proefschrift werd de lymfeontwikkeling van foetussen met een normale en verdikte NT nader bestudeerd, evenals de haemodynamiek in relatie tot de verdikte NT en lymfeontwikkeling. In **hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van de verschillende hypothesen over de etiologie van de verdikte NT. Daarnaast wordt de opbouw van dit proefschrift uiteengezet.

In **hoofdstuk 2** wordt de aanwezigheid van verwijde jugulaire lymfezakken bij foetussen met een normale NT onderzocht met behulp van echoscopie. Vijfenzeventig foetussen met een normale NT (<95^e percentiel) tussen 11 en 17 weken zwangerschapsduur werden bestudeerd. In 24 (32%) van de 75 foetussen waren de jugulaire lymfezakken één of meerdere keren zichtbaar. Vergroting van de NT was geassocieerd met een hogere kans op verwijding van de lymfezakken. Zwangerschapsduur was voorspellend voor de aanwezigheid van de lymfezakken, met de hoogste kans tussen 13 en 15 weken zwangerschapsduur. De gemiddelde volumes van de lymfezakken in deze foetussen waren kleiner dan de volumes die eerder zijn beschreven

in foetussen met een verdikte NT. Wij concluderen dat er een spectrum is in lymfeontwikkeling dat varieert van een fysiologische ontwikkeling met een aanwezigheid van kleine lymfezakken tot een vertraagde of verstoorde lymfeontwikkeling met een aanwezigheid van grote lymfezakken.

In **hoofdstuk 3** worden bloedstroomprofielen in relatie tot jugulaire lymfezakverwijding in foetussen met een normale en verdikte NT geëvalueerd. Tweeënzeventig foetussen met een normale en 71 foetussen met een verdikte NT werden onderzocht. NT-grootte, lymfezakken, pulsatility index voor venen (PIV), stroomsnelheid gedurende late diastole (a-V) van de vena jugularis en ductus venosus en intracardiale stroomsnelheden werden gemeten. De lymfezakken werden gevisualiseerd in 22/72 (31%) van de foetussen met een normale en in 55/71 (77%) van de foetussen met een verdikte NT. In foetussen met een verdikte NT werden een hogere PIV en lagere a-V van de vena jugularis en ductus venosus gevonden in vergelijking met foetussen met een normale NT. Aanwezigheid van lymfezakken was geassocieerd met een hogere PIV en lagere a-V van de ductus venosus, maar niet met een veranderde doorstroming door de vena jugularis. Een grotere NT en grotere lymfezakvolumes waren geassocieerd met een hogere PIV en lagere a-V van de vena jugularis en ductus venosus. Er werden geen significante verschillen gevonden in intracardiale stroomsnelheden tussen foetussen met een normale en verdikte NT, onafhankelijk van de aanwezigheid van een hartafwijking. Deze studie laat een relatie zien tussen verdikte NT, jugulaire lymfezakverwijding en een veranderd stroomprofiel van de vena jugularis en ductus venosus. Het feit dat er geen verschillen werden gevonden in intracardiale snelheden suggereert dat hartfalen de verdikte NT en geassocieerde abnormale Doppler flow in de vena jugularis en ductus venosus niet kan verklaren. Dit wordt verder ondersteund door de bevindingen welke worden beschreven in **hoofdstuk 4**. In dit hoofdstuk werd in foetussen met een verdikte NT de ductus venosus doorstroming en een mogelijke relatie met het type hartafwijking onderzocht. Tweeënzeventig foetussen met een normale NT en 137 foetussen met een verdikte NT werden bestudeerd. De ductus venosus PIV, ductus venosus a-V en intracardiale stroomsnelheden werden geëvalueerd. In 45 foetussen met een verdikte NT werd een hartafwijking gevonden. Foetussen met een verdikte NT hadden een hogere PIV en lagere a-V van de ductus venosus in vergelijking met foetussen met een normale NT. Binnen de groep foetussen met een verdikte NT werd een hogere PIV en lagere a-V gevonden in geval van een hartafwijking. Er werden geen verschillen gevonden in PIV en a-V van de ductus venosus tussen de verschillende typen hartafwijkingen. Tevens werden geen verschillen gevonden in intracardiale snelheden tussen foetussen met een normale en verdikte NT, onafhankelijk van de aanwezigheid van een hartafwijking. Om deze redenen concluderen we dat een veranderde ductus venosus doorstroming in foetussen met een verdikte NT niet kan worden verklaard door hartfalen veroorzaakt door een bepaald type hartafwijking.

Eerder morfologisch onderzoek liet in foetussen met een verdikte NT vergrote jugulaire lymfezakken met een verstoorde lymfatische endotheeldifferentiatie zien. Dit werd gekenmerkt door een verminderde expressie van de lymfatische markers Prox-1 en Podoplanine. Daarnaast

hadden de verwijde lymfezakken bloevatkarakteristieken, zoals een verhoogde expressie van Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A en Neuropilin (NP)-1. Tevens bevatten de lymfezakken bloedcellen en werden ze omgeven door een laag gladde spiercellen. In **hoofdstuk 5** bevestigden we deze abnormale endotheeldifferentiatie in foetussen met een verdikte NT. Verder onderzoek van de endotheeldifferentiatie in deze foetussen liet een verminderde expressie van FOXC-2 en een verhoogde expressie van platelet derived growth factor (PDGF)-B zien. Dit zou een mogelijke verklaring van de laag spiercellen rond de vergrote lymfezakken kunnen zijn. Ook vonden we in de lymfatische endotheelcellen een verhoogde expressie van Sonic hedgehog (Shh) wat stroomopwaarts van VEGF werkzaam is.

Voorgaande studies hebben zich gericht op de lymfeontwikkeling van aneuploide foetussen met een verdikte NT. **Hoofdstuk 6** beschrijft de lymfeontwikkeling van 7 eerste en tweede trimester foetussen met een verdikte NT en een normaal karyogram, inclusief foetussen met het Noonan syndroom. Dit is een syndroom welke geassocieerd is met een verdikte NT. Tot de karakteristieken van dit syndroom behoren hypertelorisme, hangende bovenste oogleden, laagstaande oren, een kort gestalte, hartafwijkingen en milde mentale retardatie. We vonden een abnormale endotheeldifferentiatie in deze euploide foetussen zoals eerder werd beschreven in aneuploide foetussen met een verdikte NT.

In 60-70% van de gevallen van Noonan syndroom kan een genafwijking worden aangetoond. Noonan syndroom wordt in ongeveer 50% van de gevallen door mutaties in het *PTPN11* gen veroorzaakt. Mutaties in het *SOS1*-, *RAF1*-, *MEK1* en *KRAS*-gen zijn ook geassocieerd met Noonan syndroom. In **hoofdstuk 7** worden drie gevallen van foetussen met een verdikte NT en een normaal karyogram beschreven waar analyse van het *PTPN11* en *KRAS* gen leidde tot het opsporen van een de novo mutatie en de prenatale diagnose van Noonan syndroom. We concluderen dat in geval van een verdikte NT en een normaal karyogram, onderzoek naar een Noonan syndroom genmutatie moet worden overwogen.

Meting van de NT is een wereldwijd gebruikte screeningsmethode voor het opsporen van foetussen met chromosomale afwijkingen. In **hoofdstuk 8** werd gedemonstreerd dat het meten van de NT ook kan worden gebruikt als screeningsmethode voor het voor het voorspellen van het zogenaamde "twin-to-twin transfusion syndrome" (TTTS). TTTS ontwikkelt zich in 15% van alle monochoriale tweelingzwangerschappen. Zonder interventie leidt TTTS vaak tot ernstige morbiditeit meestal geassocieerd met preterm geboorte of het overlijden van één of beide foetussen. In totaal 61 monochoriale tweelingzwangerschappen werden geïncludeerd in de studie. Een positief voorspellende waarde van 50% en een negatief voorspellende waarde van 86% voor het ontstaan van TTTS werd gevonden indien de NT discordantie 20% of meer was. We concluderen dat NT discordantie van 20% of meer is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan en het eerder ontstaan van symptomen van TTTS. Gestandaardiseerde NT metingen moeten worden overwogen voor alle monochoriale tweelingzwangerschappen als TTTS screeningsmethode naast screening voor aneuploidie.

In **hoofdstuk 9** wordt dit proefschrift afgesloten met een eindconclusie en toekomstperspectieven. Dit proefschrift toont nader bewijs voor de hypothese van een verstoorde lymfeontwikkeling in foetussen met een verdikte NT. Verder laten we zien dat hartfalen het tijdelijke en lokale fenomeen van de verdikte NT niet kan verklaren. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op de geassocieerde afwijkingen van de verdikte NT zoals hartafwijkingen en de veranderde jugularis en ductus venosus doorstroming en de mogelijke oorzaken van de veranderde endotheeldifferentiatie.